

西川 忠暁 審査結果の要旨

## 論文審査の結果の要旨

申請者：西川忠暁 医師 （国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科）

学位審査委員会：日時；2020 年 3 月 11 日 8：30 ～ 10:00.

場所：川越キャンパス 管理棟第一会議室.

出席者：主査（田丸 淳一）、副査（高井 泰、森 隆、山田 健人）

申請論文（Thesis）「子宮癌肉腫患者腫瘍の移植モデルにおける抗 HER2 抗体薬物複合体の抗腫瘍効果」について医学研究科委員会より審査の依頼を受け、審査委員会を開催した。まず、申請者の履歴、研究歴、そして倫理的審査に関しては医学研究科博士課程運営委員会にて適格であった旨を確認し、申請者の発表が行われた。

その内容は、抗がん剤の治療開発を進めるにあたり、これまでの腫瘍細胞株やその移植モデル（Cell-line Derived Xenograft; CDX）を用いた検討に比較して、患者腫瘍移植モデル（Patient-Derived Xenograft; PDX）を用いた前臨床試験はより高率に治療効果を予測できる新たな治療効果予測モデルとして注目されており、申請者はこのことに着目し、悪性度が高く薬物療法の選択肢が少ない希少癌の一つである子宮癌肉腫を検体とし、PDX での HER2 タンパクを標的とした抗体薬物複合体（Antibody-Drug Conjugate; ADC）DS-8201a の薬効試験を実施した。PDX 作製は国立がんセンター研究所分子薬理研究分野に委託し、作製された 3 例の PDX について、手術検体との病理組織、免疫形質発現そして、一例では NCC oncopanel (ver. 4) を用いた遺伝子レベルでの比較によって、PDX において患者腫瘍の生物学的特性が維持されていることを確認。そして、3 例の PDX のうち 1 例では有意差をもって、腫瘍の縮小が、もう一例ではその傾向が示され、抗腫瘍効果の確認がなされたというものである。

[Thesis]論文についての発表後、以下のような質疑がなされた。

1. PDX モデルに SCID-Beige マウスを使用しているがなぜか。また性別の記載がないが雄雌どちらか。NOG マウスとの違いは何か。
2. PDX モデルを作成するときに腫瘍組織をセリオキープで保存しているがなぜか。
3. 子宮原発癌肉腫症例における標的分子 HER2 の発現を解析した結果が論文に含まれていない。このデータは本論文の重要な前提部分であるが、入れることはできないのか。
4. 免疫染色での HER2 +1 は本当に HER2 タンパク質の発現であるかどうか、ウェスタンブロットなどで検討したか。
5. 免疫染色での ER の具体的な評価方法は。
6. 手術検体と PDX 検体の免疫染色性が不一致である原因は何か。
7. 今回の癌肉腫の PDX モデルでは、図 1、2、3 において癌の成分しか見られないが、肉腫成分も移植可能で継代されていることを示す必要がある。また間質成分での HER2 免疫染色結果も示すことが大切であると思われるがどうか。
8. オンコパネルでの遺伝子解析は 3 つの PDX モデルの中で 1 つのみ行っているが、残りの 2

つのデータはあるか。

9. DS8201a の DAR はどのように算出したか。またマウスへの投与実験で陰性対照として生理食塩水を使用しているが、本来は、ヒト IgG ではないか。さらに ADC が元の抗体であるトラスツマブと比較して効果が高いことを同様の PDX 実験で証明することが必要ではないか。
10. PDX を用いた治療効果予測モデルで有効とされる基準は確立しているか？ 今回の研究結果で有意な縮小効果が得られた症例は、臨床上も有効と推定されるということでしょうか？
11. 動物の安楽死の方法の記載が必要です。

以上の、質疑に対して申請者はしっかりと対応、回答された。そして、質疑応答を踏まえて、委員から [Thesis]に付け加えるべき内容、グラフの校正、文章校正などが指摘され、修正版の提出がなされ、委員全員で確認した。本研究は、申請者が主体となって推進したものであり、PDX を用いた抗がん剤の治療効果判定の有用性が示され、今後の治療開発の一助をなすものとして期待が膨らむものである。申請者の真摯な態度・学識も併せて評価判断し、審査委員会において、学位授与に相応しいと判断した (2020/03/16)。